

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

27 OCT 1969
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 91.773

N° 6.241 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 c

Médicament renfermant de la 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone.

Société dite : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT résidant en Allemagne.

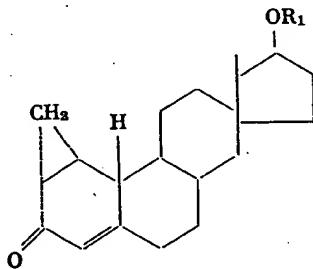
Demandé le 19 janvier 1967, à 15^h 4^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 août 1968.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 38 du 16 septembre 1968.*)

(*Brevet résultant de la division de la demande de brevet,
P.V. n° 81.067, déposée le 21 octobre 1966.*)

La présente invention a pour objet un médicament contenant, comme substance active, la 1.2α -méthylène-19-nortestostérone et des esters de ce composé, répondant à la formule générale :



dans laquelle R₁ représente l'hydrogène ou un reste acyle physiologiquement admissible.

Comme restes acyles, on peut envisager tous ceux qui dérivent des acides couramment utilisés pour les estérifications dans la chimie des stéroïdes. Les restes acyles des acides carboxyliques aliphatiques, en particulier ceux ayant de 1 à 12 atomes de carbone, conviennent particulièrement bien. Il est bien entendu que ces acides peuvent être insaturés, ramifiés, polybasiques ou porter les substituants habituels, par exemple des groupes hydroxylés ou amino, ou des atomes d'halogènes. Convient également des acides cyclo-aliphatiques, aromatiques, des acides mixtes, aromatiques-aliphatiques ou des acides hétérocycliques, lesquels peuvent également porter des substituants courants. On peut citer, comme acides préférés pour la constitution du reste R₁, par exemple l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide oenanthique, l'acide caproïque, l'acide undécylque, l'acide triméthyl-acétique, les acides halogéno-acétiques, l'acide cyclopentyl-propionique, l'acide phényl-acétique, l'acide phénoxy-acétique, les acides dialkyl-amino-

acétiques, l'acide pipéridine-acétique, l'acide succinique, l'acide benzoïque, etc.

Les composés utilisés de préférence comme substance active présentent les caractéristiques physiques suivantes :

L'acétate de la 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone fond à 134-135,5 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction ε₂₄₁ de 14 400;

Le dichloracétate de la 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone fond à 145-146 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction ε₂₄₀ de 14 500;

Le propionate de la 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone fond à 113-114 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction ε₂₄₀ de 14 300;

L'oenanthate de la 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone se présente sous forme d'huile et il y a dans son spectre ultra-violet une extinction ε₂₃₉ de 13 900;

La 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone fond à 219-222 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction ε₂₄₀ de 14 400.

Les substances actives du présent médicament se préparent de préférence conformément à la demande de brevet français n° 81.067 déposée le 21 octobre 1966 au nom de la demanderesse : on introduit de manière connue une double liaison Δ⁴ dans des 1.2α -méthylène-19-nor-3-oxo-stéroïdes, après quoi, si on le désire, on acyle ou on saponifie les produits primaires ainsi obtenus.

Les nouveaux composés se signalent par une remarquable activité anabolisante et simultanément par une dissociation particulièrement favorable entre l'activité anabolisante souhaitée et l'activité androgène secondaire non recherchée, comme le montre le tableau ci-dessous, dans lequel l'acétate de 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone (III) et le propionate de 1.2α -méthylène-19-nor-testostérone (II) sont comparés au composé étalon bien connu

qu'est le propionate de testostérone (I). Les résultats indiqués dans le tableau ont été déterminés sur le rat castré, après application par voie sous cutanée, conformément à l'essai couramment utilisé pour l'étude des propriétés anabolisantes et androgènes. Dans cet essai, on utilise comme valeur de compa-

raison la dose donnant au relevage de l'anus (M. levator ani) un poids de 50 mg au moins pour 100 g de poids corporel du rat (activité anabolisante). Comme mesure de l'activité androgène, on a indiqué dans le tableau le poids en mg des vésicules séminales pour 100 g de poids corporel du rat.

TABLEAU

Substance	Dose (mg)	Poids du relevage de l'anus (mg)	Poids de vésicules séminales mg
I. Propionate de testostérone.....	1	56	529
II. Propionate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone.....	0,1	55	147
III. Acétate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone.....	0,3	51	165

Il ressort du tableau que les composés actifs II et III, conformes à l'invention possèdent, par rapport au composé de comparaison I, non seulement un renforcement très considérable et imprévisible de l'activité anabolisante, mais aussi, simultanément, un déplacement extrêmement favorable du rapport entre les activités anabolisante et androgène. A ce déplacement favorable du rapport entre les activités s'ajoute l'avantage supplémentaire que les esters des acides aliphatiques à longue chaîne, comme l'acide oenanthique, présentent une activité anabolisante à effet retard, ce qui est très souhaitable.

Les essais cliniques ont rapporté aux constatations pharmacologiques la confirmation attendue. C'est ainsi qu'on a pu montrer, au moyen de l'étude de bilans métaboliques chez l'homme que, par exemple, le propionate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone manifeste, après injection quotidienne en intra-musculaire de 5 à 10 mg, une bonne activité anabolisante. Sous l'action du traitement, il se fixe quotidiennement d'environ 2 à 3 g d'azote de plus que dans la période antérieure à l'institution dudit traitement. Des études effectuées sur l'évolution ultérieure du bilan métabolique il ressort que l'oenanthate présente un effet retard marqué. La toxicité des substances actives est très élevée de la dose thérapeutique qu'on peut pratiquement envisager. On n'a pas observé de phénomènes secondaires, en particulier d'intolérance.

On peut utiliser les nouvelles substances actives dans tous les cas où il est nécessaire de stimuler l'anabolisme des protéines au moyen d'agents à activité anabolisante. On peut citer comme exemples les domaines d'indication suivants : convalescences, atteintes de l'état général, maladies consomptives,

maladies cachectisantes, anorexies, poids insuffisant, épuisements, traitements radiothérapeutiques, anémies, traitements prolongés par les corticoïdes, ostéoporose, affections rénales chroniques, etc.

Les substances actives conformes à la présente invention peuvent être utilisées, en association avec les véhicules bien connus employés en pharmacie galénique, pour la fabrication de médicaments ayant une activité anabolisante, administrables en particulier par voie parentérale mais aussi par voie orale. Parmi les formes de présentation utilisables, on peut citer par exemple des ampoules pour injection par voie intramusculaire.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention, dont ils ne sauraient en aucune manière limiter la portée.

Exemple 1. — 1 ml correspond à 5 mg de substance active.

On dissout 0,5 g de propionate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone dans un mélange d'huile de ricin et de benzoate de benzyle (7 : 3) jusqu'à un volume de 100 ml, on verse dans des ampoules, à raison de 1 ml par ampoule. On stérilise ensuite de manière connue.

Au lieu de benzoate de benzyle, on peut également utiliser l'alcool benzyllique.

Exemple 2. — 1 ml correspond à 10 mg de substance active.

On dissout 1 g de propionate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone dans un mélange d'huile de sésame et de benzoate de benzyle (7 : 3) jusqu'à un volume de 100 ml, on verse dans des ampoules, à raison de 1 ml par ampoule. On stérilise ensuite de manière connue.

Exemple 3. — 1 ml correspond à 50 mg de substance active.

On dissout 19-nor-testo
un volume
à raison de
manière cor

Pour l'ut
ger des con
des capsules

Exemple
d'acétate de
Composit

5,000 mg
te:

36,000 m
D/

71,565 mg
US

6,000 mg
1,400 mg

0,024 mg
xyb

0,011 mg
xybc

120,000 mg

L'amidon
tine servent
propylique
d'agents de

On prépa
tuelle sur u
[Diamètre
tation; épais
dissociation

1^o Médica
substance
testosrérone
dant à la fo

[6.241 M]

l'anus
s pour
sante).
a indi-
sicules
rat.

On dissout 5 g d'œnanthate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone dans l'huile de sésame jusqu'à un volume de 100 ml, on verse dans des ampoules à raison de 1 ml par ampoule, puis on stérilise de manière connue.

Pour l'utilisation par voie orale, on peut envisager des comprimés, des dragées, des suspensions, des capsules, etc.

Exemple 4. — Comprimés contenant 5 mg d'acétate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone.

Composition pour un comprimé :

5,000 mg d'acétate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone (micronisé);

36,000 mg de lactose (pharmacopée allemande, DAB 6);

71,565 mg d'amidon de maïs (pharmacopée USA, USP XVI);

6,000 mg de talc (DAB 6);

1,400 mg de gélatine blanche (DAB 6);

0,024 mg de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (DAB 6, 3^e addition);

0,011 mg de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (DAB 6, 3^e addition).

120,000 mg

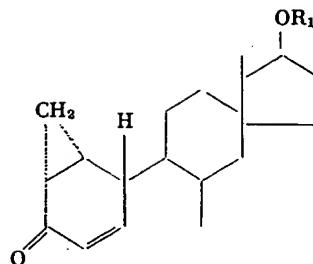
L'amidon de maïs, le lactose, le talc et la gélatine servent de charges, et les esters méthylique et propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque servent d'agents de conservation.

On prépare les comprimés de la manière habituelle sur une presse à comprimés.

[Diamètre : 7 mm avec entaille pour fragmentation; épaisseur : 2,7 à 2,8 mm; dureté : 3 kg; dissociation dans l'eau à 20 °C : une minute].

RÉSUMÉ

1^o Médicament anabolisant renfermant, comme substance active, de la 1.2α-méthylène-19-nor-testosréone et des esters de ce composé, répondant à la formule générale :



dans laquelle :

R₁ représente l'hydrogène ou un reste d'acide physiologiquement admissible;

2^o Des variétés du médicament spécifié sous 1^o, présentant les particularités suivantes, prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. Le médicament contient de la 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone;

b. Le médicament contient de l'acétate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone;

c. Le médicament contient du dichloracétate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone;

d. Le médicament contient du propionate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone;

e. Le médicament contient de l'œnanthate de 1.2α-méthylène-19-nor-testostérone;

f. La substance active est associée à des excipients couramment utilisés en pharmacie galénique;

g. Le médicament contient la substance active dans les solutions huileuses pour injection;

h. Le médicament contient d'environ 0,5 à 100 mg de substance active par unité de prise;

i. Le médicament contient d'environ 0,1 à environ 20 % de substance active.

Société dite : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Par procuration :

Jean CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

L'article de F. Neumann et collab. paru dans la revue allemande *Arzneimittel-Forschung*, n° 10, octobre 1965, p. 1168-1170; 1176.

L16 ANSWER 76 OF 81 HCAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

AN 1971:130391 HCAPLUS

DN 74:130391

TI 1,2.alpha.-Methylene-19-nortestosterone pharmaceutical compositions

PA Schering A.G.

SO Fr. M., 3 pp.

CODEN: FMXXAJ

DT Patent

LA French

IC A61K; C07C

CC 63 (Pharmaceuticals)

FAN.CNT 1

PATENT NO. KIND DATE APPLICATION NO. DATE

PI FR—6241 19680916 FR 19670119

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB 1,2.alpha.-Methylene-19-nortestosterone esters (I) show good anabolic activity with little androgenic activity, and are useful in stimulating protein anabolism in cases of general convalescence, anorexia, anemia, and general debilitating circumstances. Compsns. contg. I are administered i.m. or orally. I (R = Ac) (II) m. 134-5.5.degree.; I (R = COCHCl₂) m. 145-6.degree.; I (R = COEt) (III) m. 113-14.degree.; I (R = COC₆H₁₃) (IV), oil; I (R = H) m. 219-22.degree.. A soln. for injection contained 0.5 g III in 100 ml of a mixt. of benzyl benzoate and castor oil (3:7), 1 ml being used per injection. An-other contained 5 g IV in 100 ml sesame oil. Tablets each contained 5 mg II with the usual excipients.

ST nortestosterone methylene anabolic